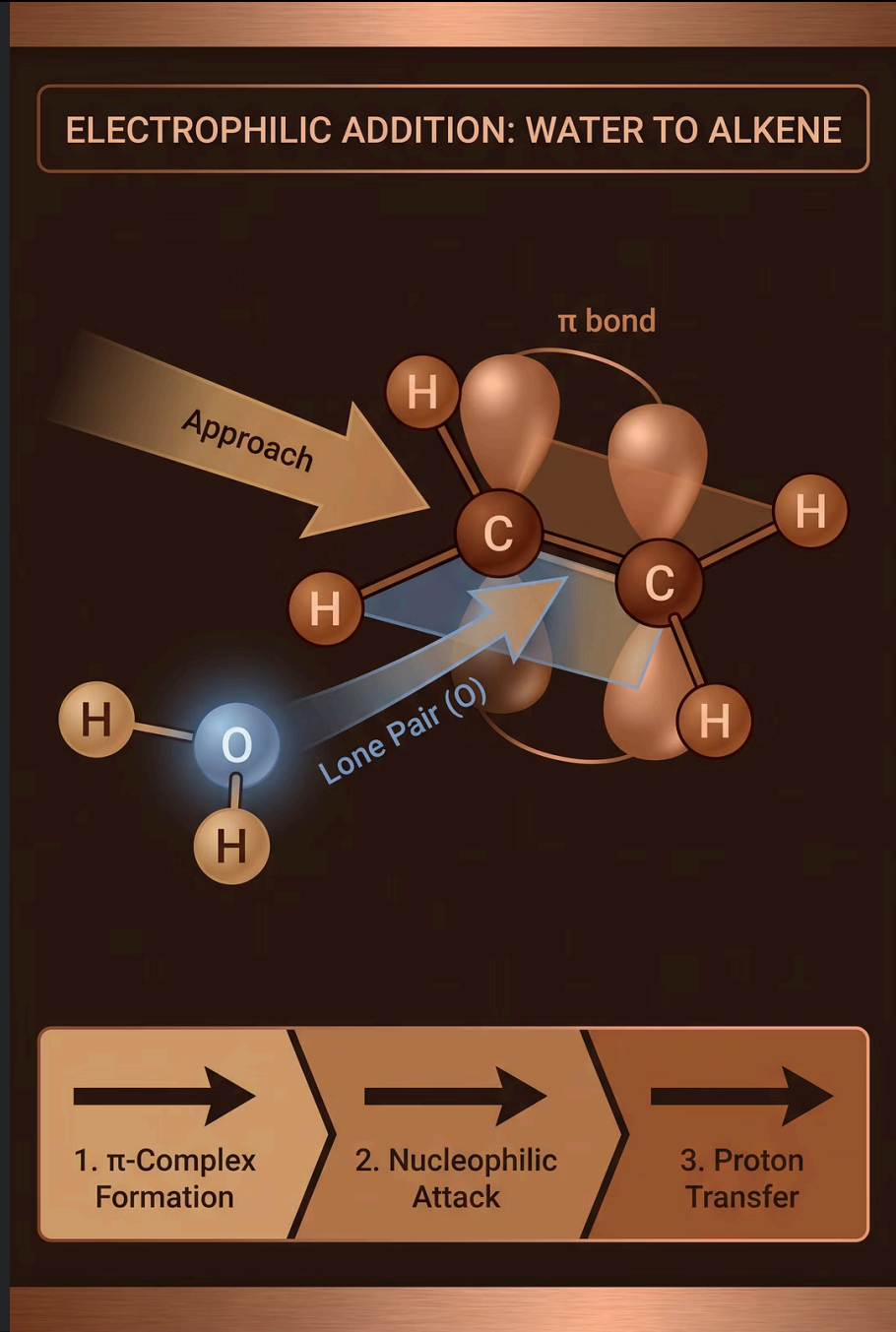
Hidrasyonun Moleküler Dinamiği: Asit Katalizi ve Oksiciva Süreçleri

Ders Sunumu

TERADİGMA



Alkenlerin Elektronik Yapısı

π Bağı Elektronu Dağılımı

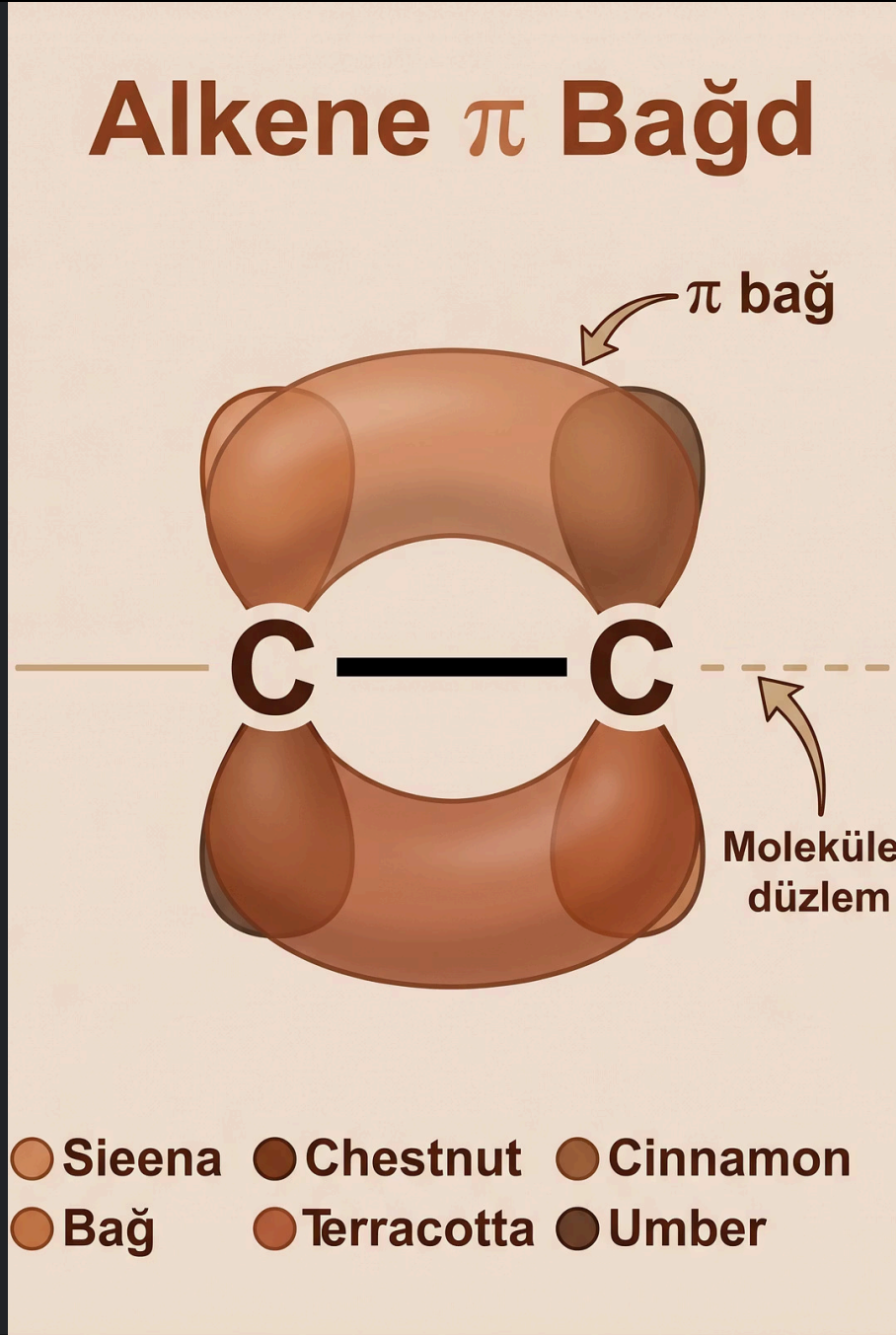
π bağı elektronları moleküler düzlemin altında ve üstünde gevşek biçimde tutulur; çekirdek çekimi sigma elektronlarına kıyasla daha zayıftır.

Nükleofilik Karakter

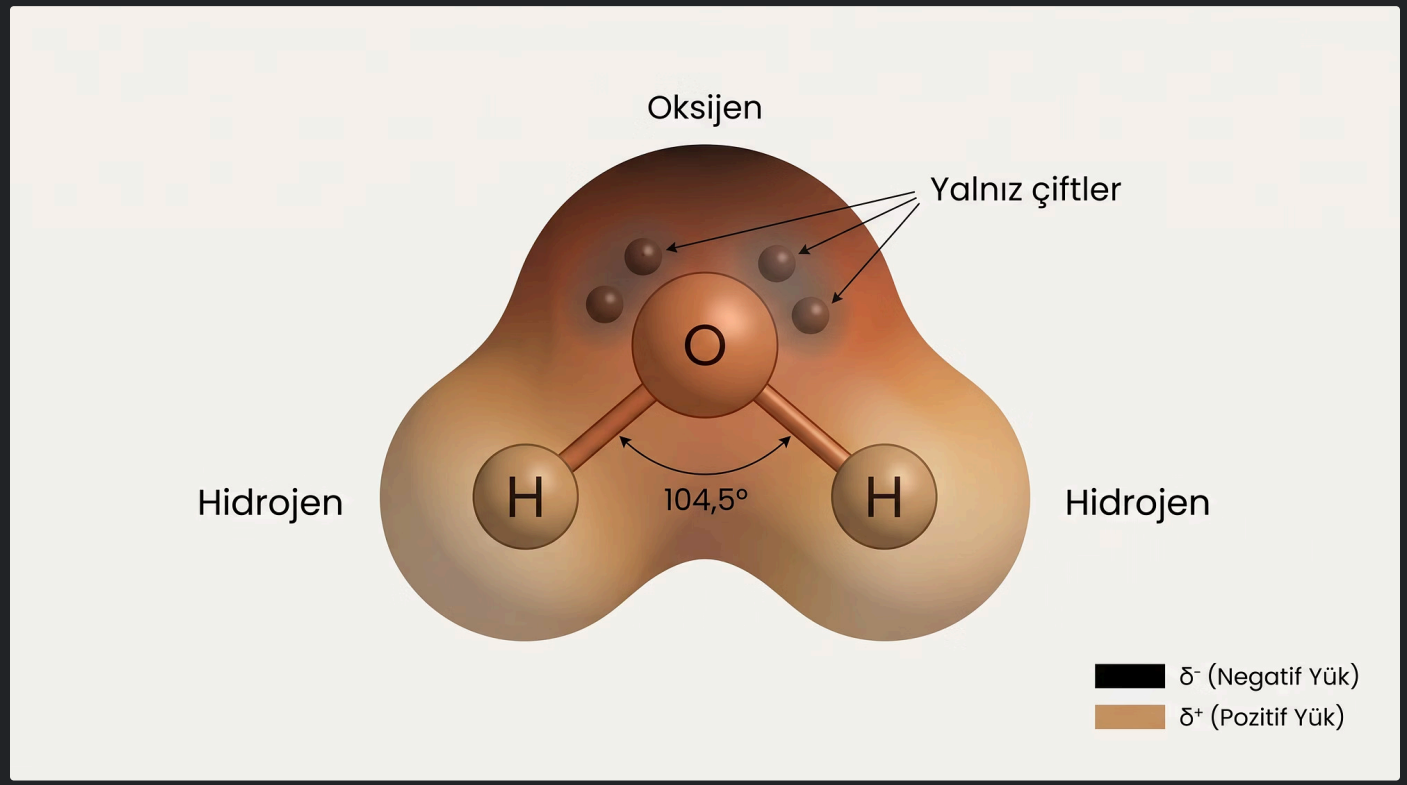
Bu düzenleme alkenler üzerinde nükleofilik (elektron verici) bir karakter yaratır; elektrofiller için ideal bir hedef konumuna getirir.

Enerjetik Elverişlilik

π bağının kırılması için gereken enerji yaklaşık 65 kcal/mol; sigma bağı için 83–100 kcal/mol — bu fark, katılma reaksiyonlarını enerjetik olarak elverişli kılar.



Suyun Aktivasyon Sorunu



Su molekülü, tek başına alkenlerle reaksiyona girecek kadar güçlü bir elektrofil değildir.

Reaksiyonun başlaması için iki yol tasarlanmıştır:

Asit Aktivasyonu

Ortam asitliğinin artırılmasıyla güçlü bir elektrofil (H^+) oluşturulması

Lewis Asit Aktivasyonu

Cıva asetat gibi Lewis asitlerinin kullanılarak alkenin aktive edilmesi

Asit Katalizli Hidrasyon: Genel Çerçeve

1

Katalizör

H_2SO_4 veya H_3PO_4 gibi nükleofilik olmayan asitler kullanılır

2

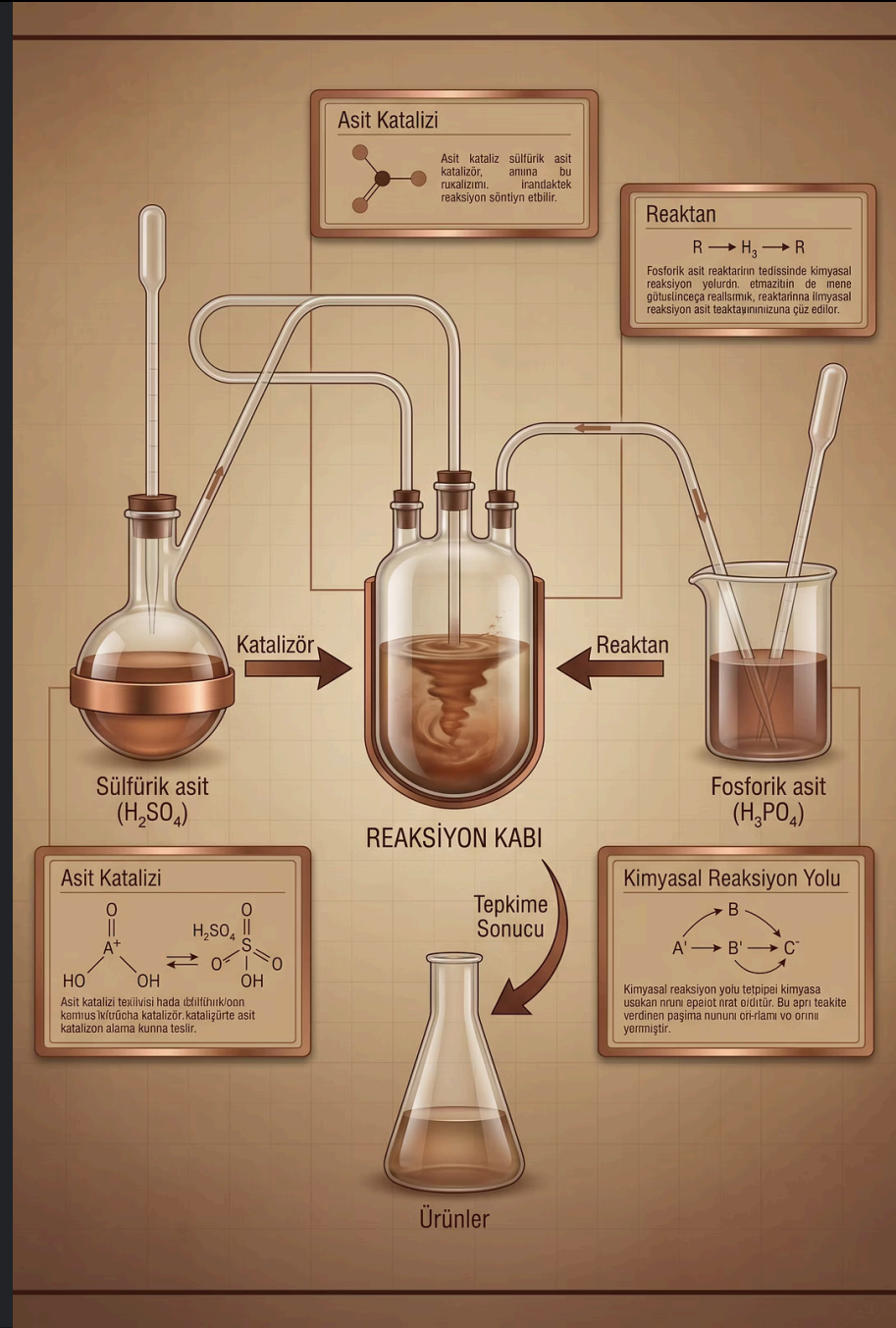
Üç Tersinir Basamak

Protonasyon → Nükleofilik saldırı → Deprotonasyon

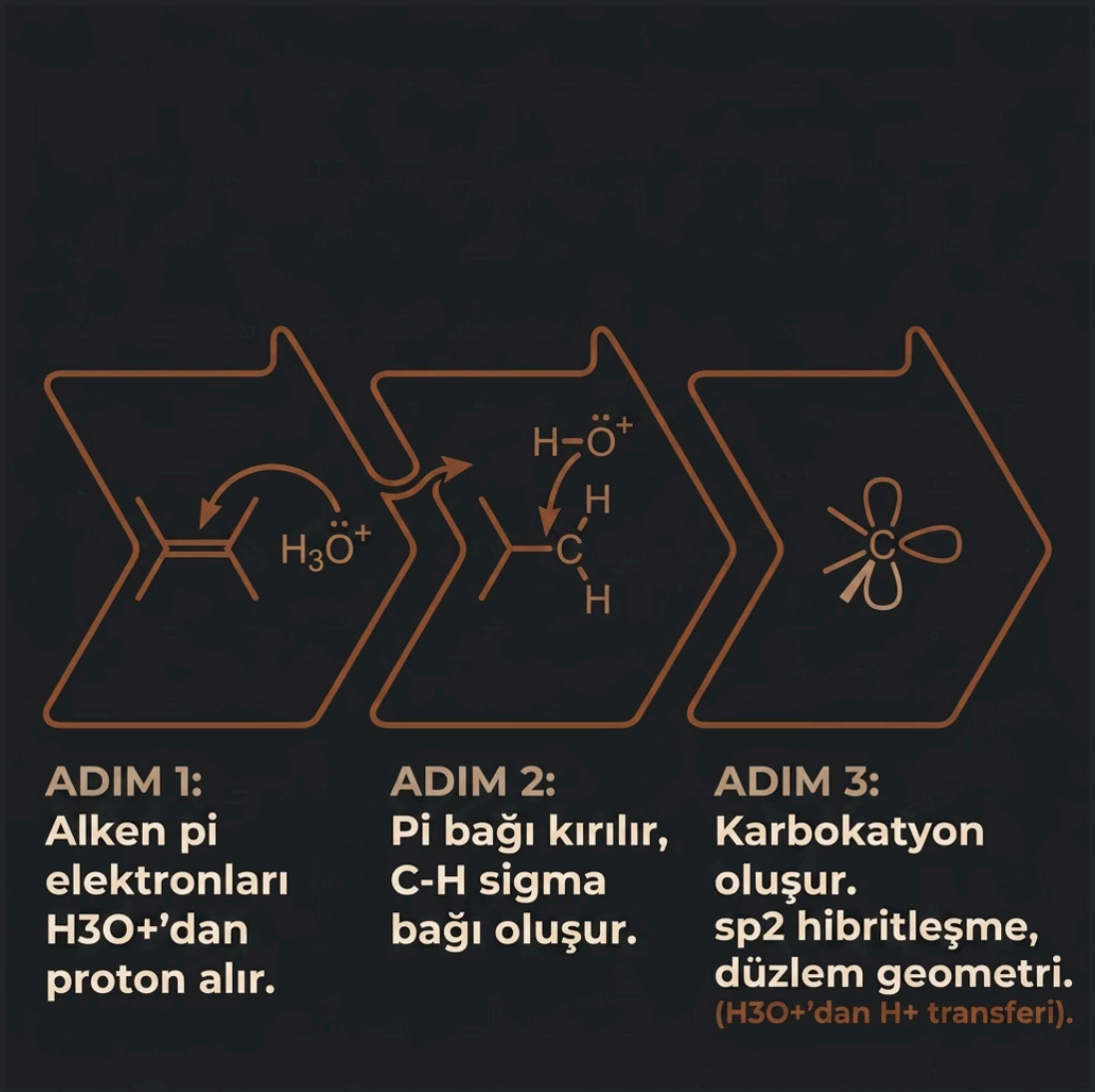
3

Hız Belirleyici Basamak

En yüksek aktivasyon enerjisine sahip basamak protonasyondur; reaksiyonun hızı bu basamakla belirlenir



1. Basamak: Protonasyon



1 Proton Yakalanması

Hidronyum iyonundan (H_3O^+) bir proton, alkenin π elektronları tarafından yakalanır.

2 Bağ Dönüşümü

π bağı kırılır; bir C–H sigma bağı oluşur; diğer karbon atomu pozitif yüklü **karbokatyon** (C^+) haline gelir.

3 Geometri Değişimi

Karbokatyonun oluşumu, molekülü sp^2 hibritleşmesiyle düzlemsel geometriye sokar.

2. Basamak: Nükleofilik Saldırı

Oksijen Saldırısı

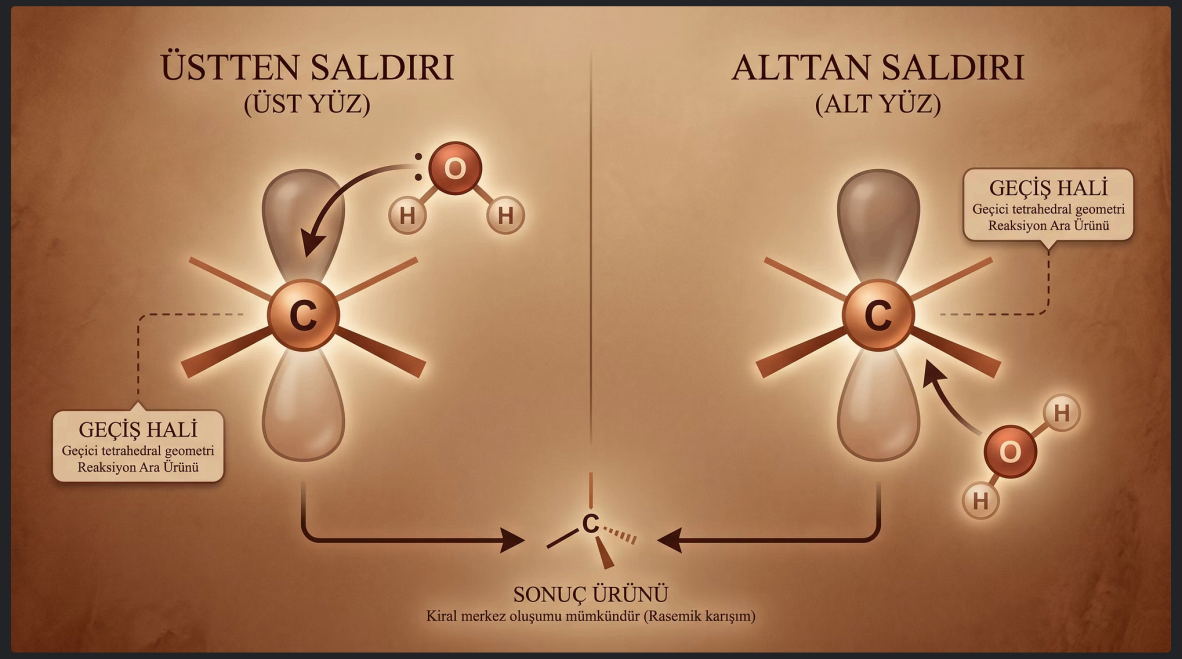
Su molekülü, oksijen atomundaki ortaklanmamış elektron çiftleriyle karbokatyonun pozitif merkezine saldırır.

Düzlemsel Erişim

Karbokatyonun düzlemsel yapısı, su molekülünün düzlemin her iki yüzünden yaklaşabilmesine olanak tanır.

Rasemik Karışım

Kiral bir merkez oluşuyorsa R ve S izomerleri eşit oranda üretilir — **rasemik karışım** elde edilir.



3. Basamak: Deprotonasyon

Alkiloksonyum

Proton Çekme

Alkol + H3O+

Alkiloksonyum İyonu

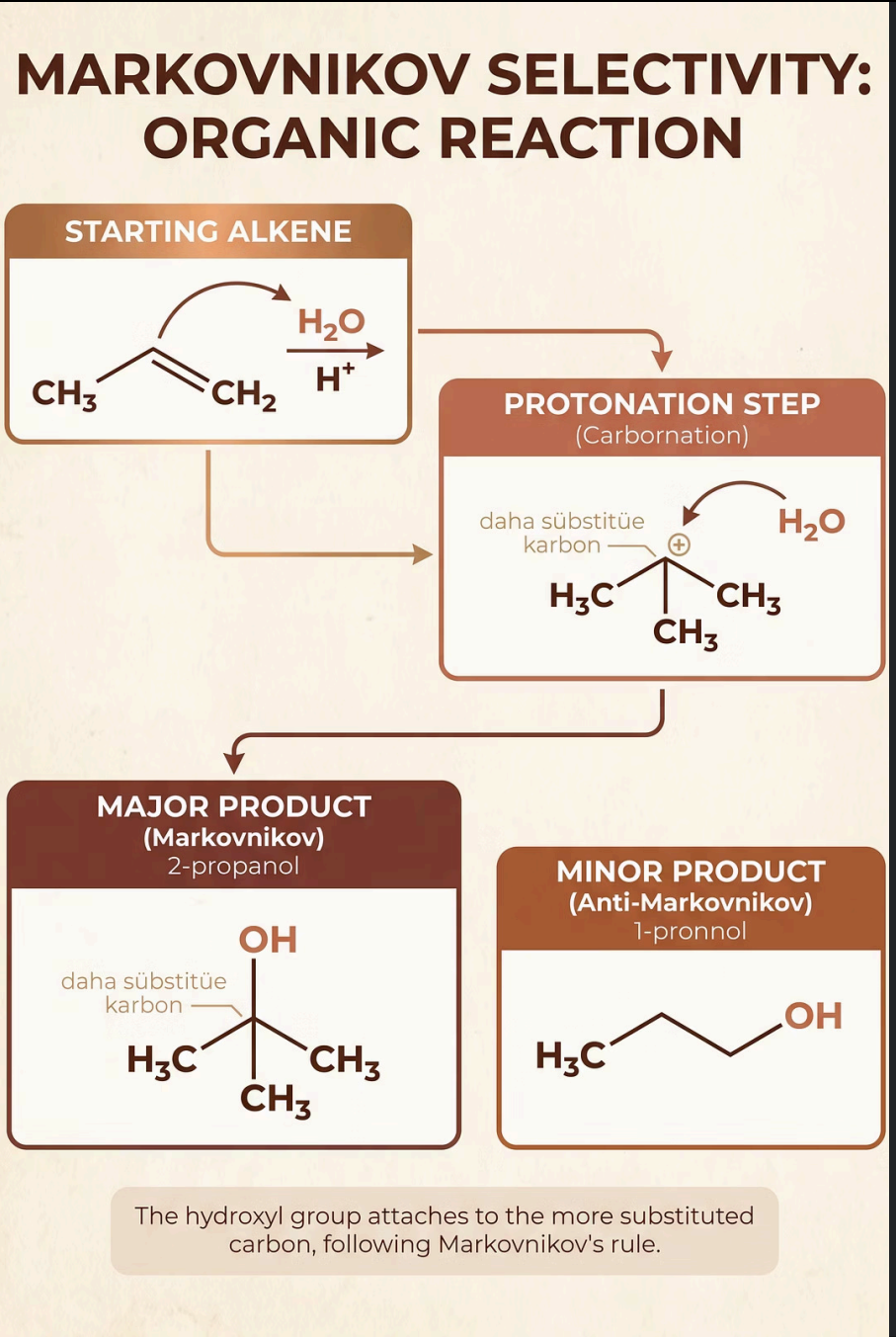
Su saldırısıyla oluşan alkiloksonyum iyonu ($R–OH_2^+$) pozitif yüklüdür.

Baz Etkisi

Ortamdaki bir baz (genellikle başka bir su molekülü) bu iyondan bir proton koparır.

Katalizör Rejenerasyonu

Nötr alkol molekülü serbest kalır; H_3O^+ yeniden oluşturularak katalizör rejenere edilir.



Markovnikov Seçiciliği

Yerleşim Kuralı

Hidrojen atomu, çift bağın daha az sübstitüye karbonuna; hidroksil grubu (-OH) daha sübstitüye karbona yerleştirilir.

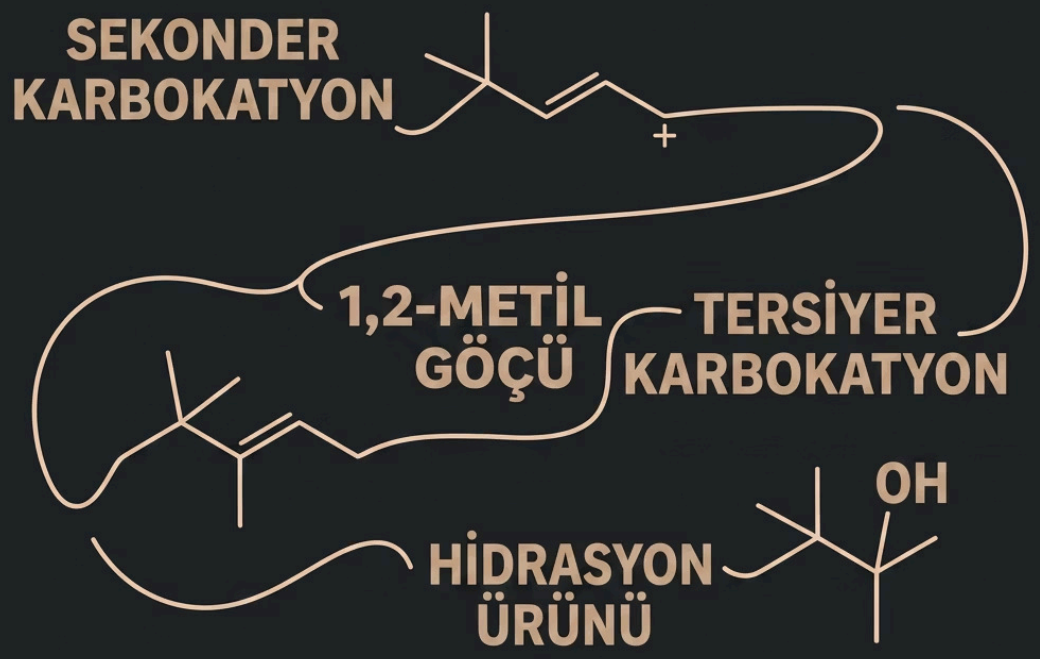
Karbokatyon Kararlılık Sırası

Tersiyer (3°) > Sekonder (2°) > Primer (1°) > Metil — bu hiyerarşi seçiciliğin temelidir.

Stabilizasyon Mekanizması

Alkil gruplarının indüktif ve hiperkonjugatif etkileri boş p-orbitalini stabilize eder; reaksiyon en kararlı ara ürünü veren yoldan ilerler.

Karbokatyon Düzenlenmeleri



1,2-Hidrür veya Metil Kayması

Oluşan karbokatyonun komşuluğunda daha kararlı bir yapı mümkünse **1,2-hidrür (H–)** veya **1,2-metil (CH_3–)** kayması gerçekleşir.

İskelet Değişimi

Bu düzenlenme iskelet yapısını değiştirerek beklenmeyen izomerik ürünler doğurur.

Örnek Reaksiyon

3,3-dimetil-1-büten hidrasyonunda sekonder karbokatyon bir metil göçüyle tersiyer karbokatyona dönüşür; ana ürün 2,3-dimetil-2-butanol olarak elde edilir.

Oksiciva-İndirgeme: Neden Gerekli Kılındı?

Asit katalizli hidrasyonun iki temel kısıtı bu ikinci yöntemi zorunlu hale getirmiştir:

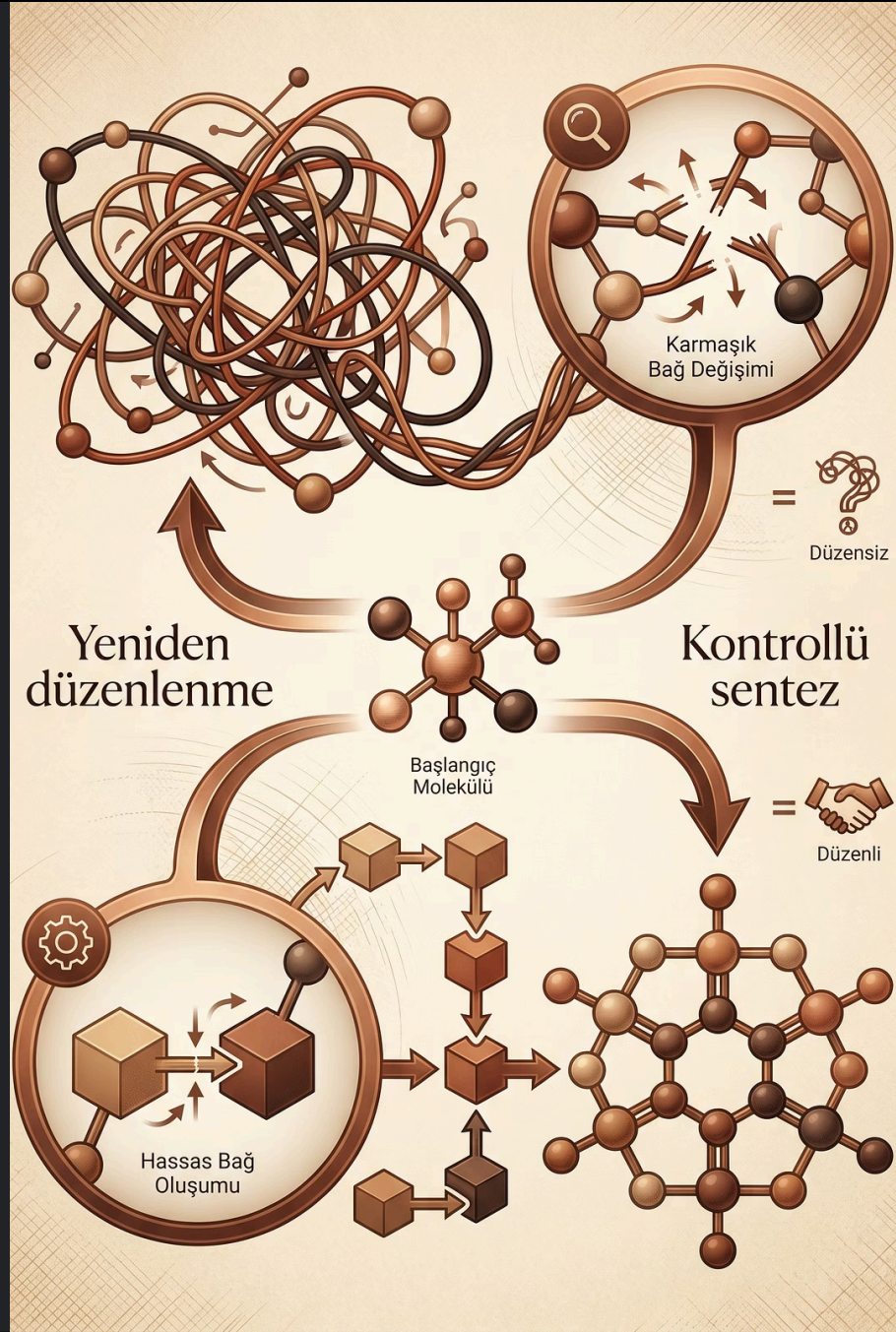
Düzenlenme Sorunu

Karbokatyon düzenlenmeleri hedef alkolün yerine izomerik ürünler doğurur.

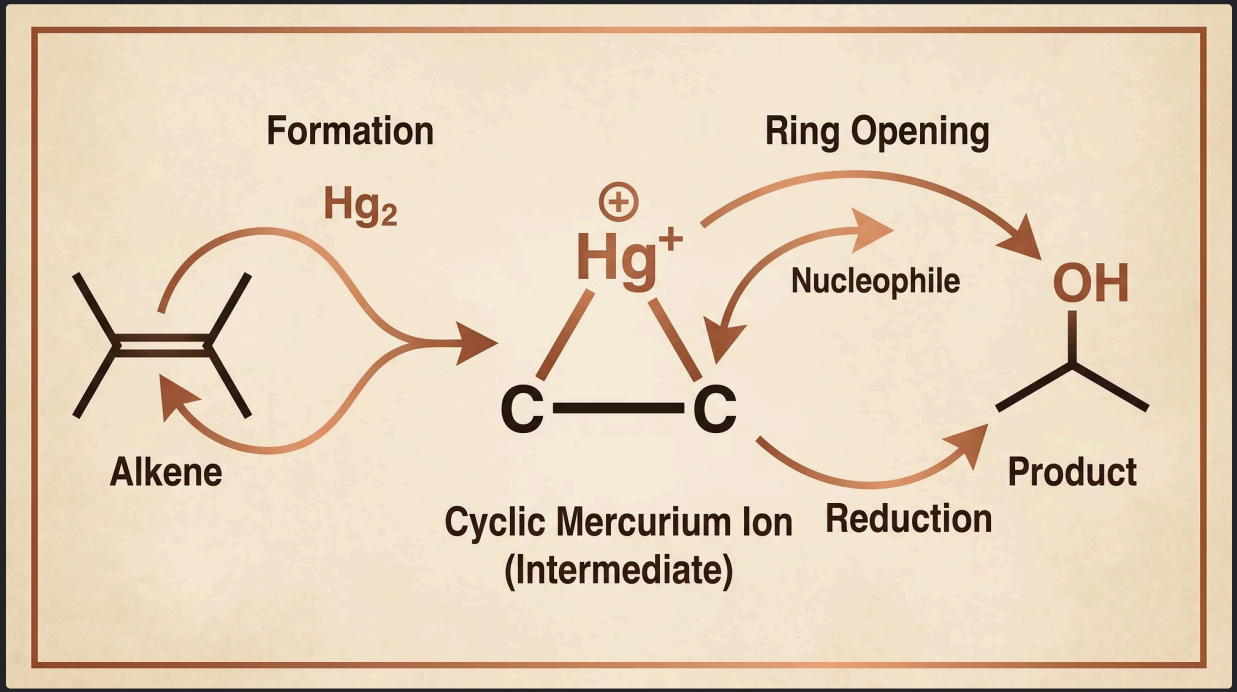
Stereokimyasal Kontrol Eksikliği

Stereokimyasal kontrol sağlanamaz; rasemik karışım kaçınılmazdır.

Bu sorunları aşmak amacıyla iki aşamalı **Oksiciva-İndirgeme** süreci tasarlanmıştır.



Oksiciva Basamağı: Merküryum İyonunun Oluşumu



1 Elektrofilik Saldırı

Alken, $Hg(OAc)_2$ ve su ile reaksiyona sokulur; elektrofilik cıva katyonu ($^{+}HgOAc$) alkene saldırır.

2 Siklik Merküryum İyonu

Açık bir karbokatyon oluşmaz; cıva her iki karbon atomuyla da bağ kurarak **siklik merküryum iyonu** adı verilen üç üyeli pozitif halka oluşturur.

3 Düzenlenme Önlenir

Bu halka, serbest karbokatyonun oluşmasını engeller ve dolayısıyla moleküler düzenlenmeleri önler.

Merküryum İyonunun Moleküler Orbital Temeli

HOMO → 6s Aktarımı

Alkenin HOMO'sundan cıvanın boş 6s orbitaline elektron aktarımı gerçekleşir.

5d → LUMO Geri-Bağışlama

Eş zamanlı olarak cıvanın dolu 5d orbitallerinden alkenin LUMO'suna elektron geri-bağışlaması (back-donation) olur.

Rölativistik Etkiler

Bu çift yönlü etkileşim üç üyeli halkayı stabilize eder; rölativistik etkiler cıvanın 6s orbitalini büzerek ve 5d orbitallerini genişleterek π orbitalleriyle örtüşmeyi artırır.

Oksiciva Basamağı: Regioseçicilik ve Stereokimya

Mercury Halka

δ⁺ Karbon

Anti-Saldırı

Halkanın Açılması

Trans OH–Hg

Asimetrik Yük Dağılımı

Halka içinde yük dağılımı simetrik değildir; daha sübstitüye karbon belirgin kısmi pozitif yük (δ⁺) taşır ve cıva ile arasındaki bağ daha zayıf ve uzundur.

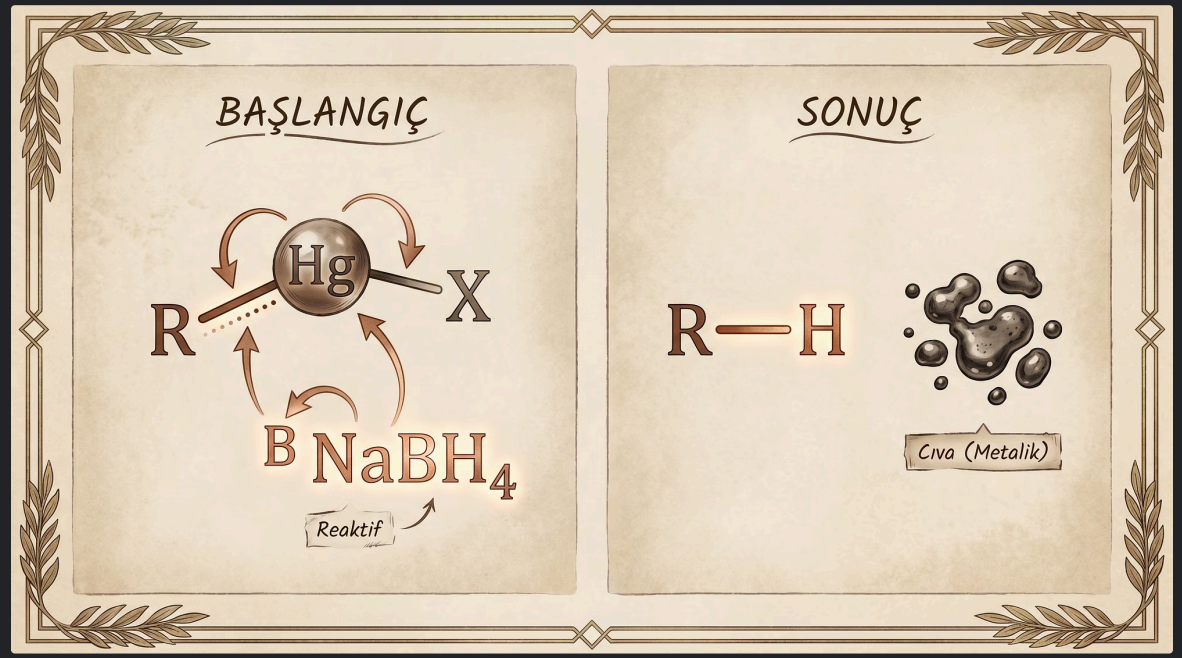
Anti-Saldırı

Su molekülü, cıva köprüsünün oluşturduğu sterik engel nedeniyle halkaya yalnızca **arka taraftan (anti-attack)** yaklaşabilir.

Trans/Anti Ürün

Nükleofil en fazla pozitif yük yoğunluğuna sahip karbona saldırarak halkayı açar; -OH ve cıva grubu birbirine zıt (trans/anti) konumlarda yer alır.

İndirgeme (Demercuration) Basamağı



C–Hg Bağının Kırılması

Organocıva ara ürünü $NaBH_4$ ile indirgenir; C–Hg bağı kırılarak yerine C–H bağı yerleştirilir.

Radikalik Mekanizma

İndirgeme genellikle radikalik bir mekanizma üzerinden işler; cıva metalik Hg^0 olarak ayrılır.

Regioseçicilik Korunur

Radikalik ara ürünlerin doğası gereği ilk basamakta kurulan anti-stereokimyası bozulabilir, ancak Markovnikov regioseçiciliği korunur.

Modern Alternatif: Mukaiyama Hidrasyonu

Kobalt(II) Katalizörü

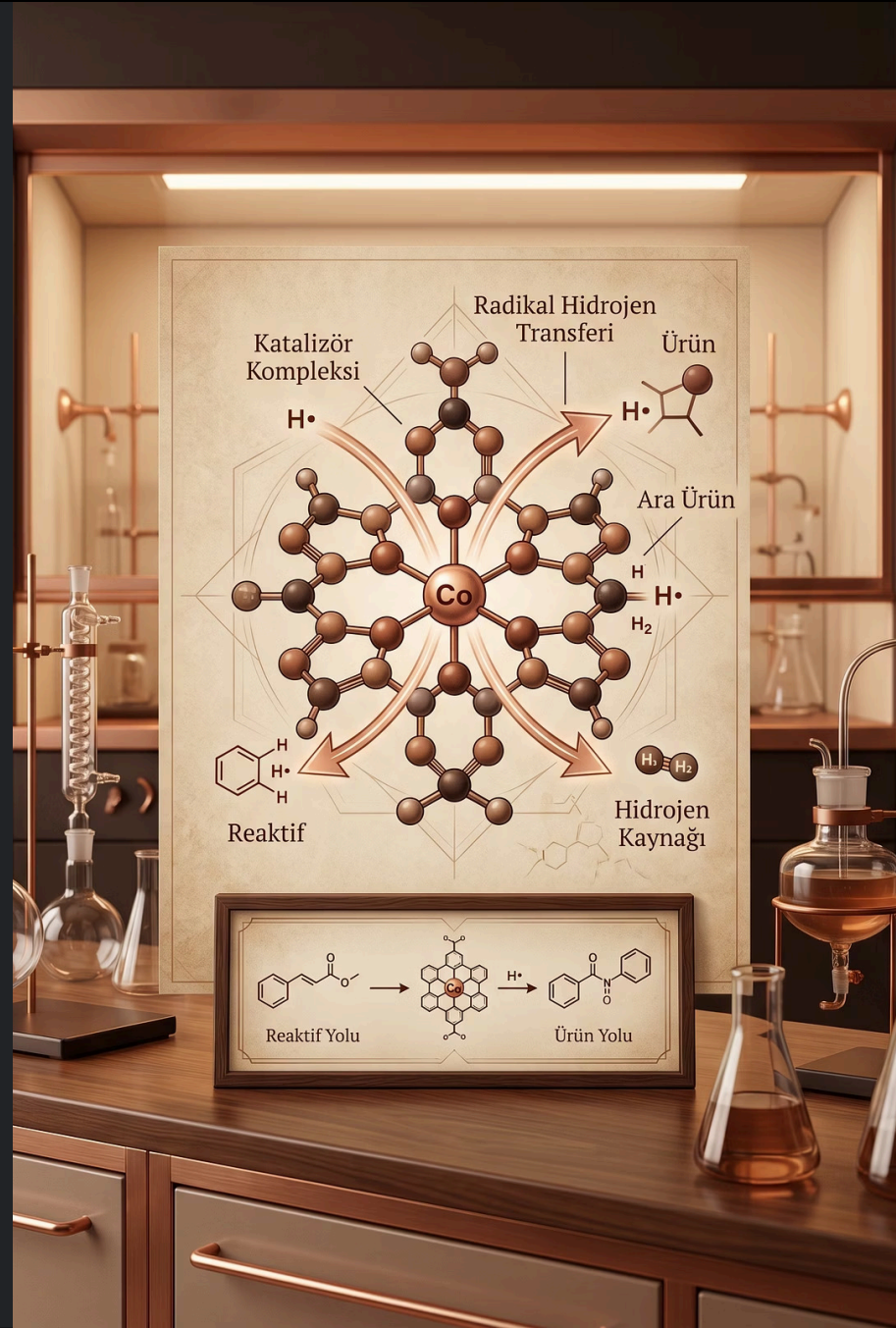
Kobalt(II) kompleksleri, $PhSiH_3$ ve O_2 varlığında alkenleri Markovnikov seçiciliğiyle alkollere dönüştürür.

MHAT Mekanizması

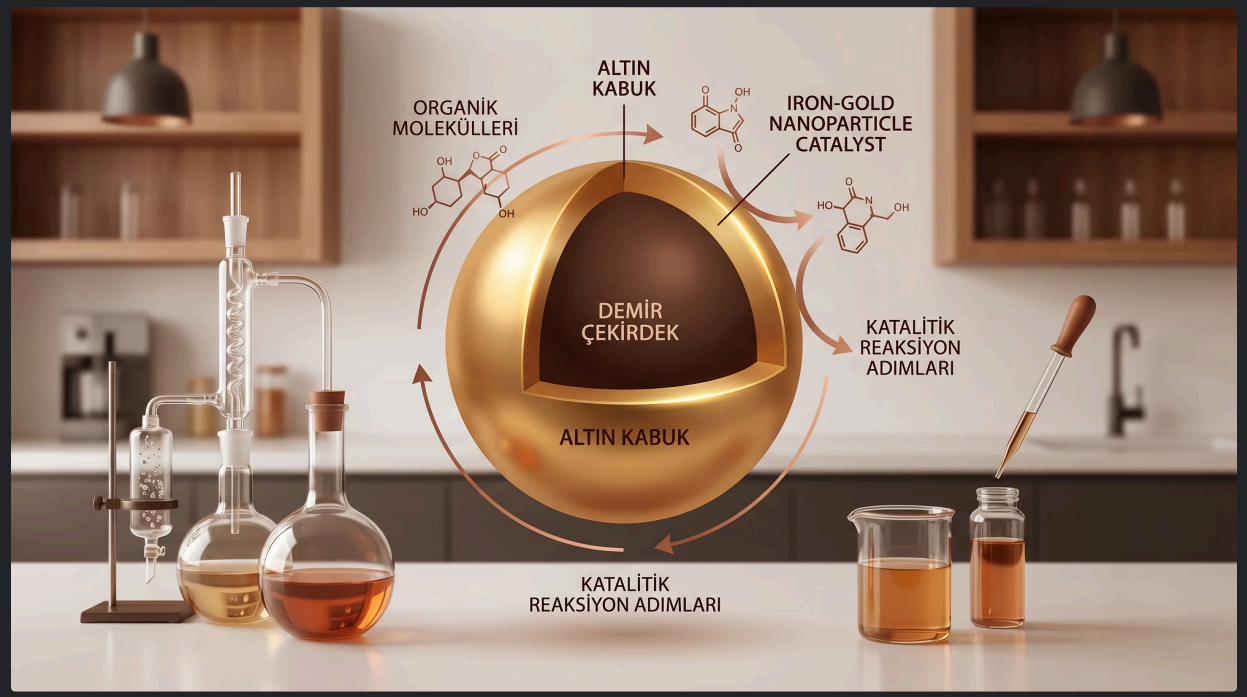
Shenvi ve ekibinin çalışmaları (2020, 2023), reaksiyonun **Metal-Hidrür Hidrojen Atomu Transferi (MHAT)** mekanizmasıyla yürüdüğünü ortaya koymuştur.

Radikalik Yol

Kobalt-hidrür türü alkene radikalik bir hidrojen aktarır; oluşan karbon radikali oksijen tarafından yakalanır — karbokatyon oluşmadığı için düzenlenme problemleri de ortadan kalkar.



Demir ve Altın Katalizli Süreçler



Demir Katalizörleri

Fe katalizörleri, nitroarenlerin oksijen kaynağı olarak kullanıldığı sistemlerde yüksek verimli hidrasyon sağlamıştır (2021–2024 çalışmaları).

Altın Katalizörleri

Au katalizörleri özellikle alkinlerin hidrasyonunda yüksek etkinlik göstermiş; alkenlere uygulanabilirliği araştırılmaktadır.

Metal-Ligand Etkileşimleri

Her iki sistemde de reaktif ara ürünlerin stabilizasyonunda metal-ligand etkileşimlerinin kritik rolü vurgulanmaktadır.

Biyokataliz: Oleat Hidrataz (OhyA) Yapısı

Kristal Yapı Çözümü

Staphylococcus aureus ve Elizabethkingia meningoseptica'dan izole edilen OhyA enzimlerinin kristal yapıları 2015–2022 arasında çözülmüştür.

FAD Kofaktörünün Rolü

Aktif bölgede bir FAD (Flavin Adenin Dinükleotit) kofaktörü bulunur; ancak FAD burada redoks aracı olarak değil, substratın aktif bölgeye doğru konumlanmasını sağlayan yapısal bir düzenleyici olarak görev yapar.

Katalitik Kalıntılar

Glutamat ve tirozin kalıntıları su molekülünü aktive ederek ve protonu yönlendirerek reaksiyonu tek bir geometrik yoldan işletir.

Biyokatalitik Stereoseçicilik

%99 Enantiyoseçicilik

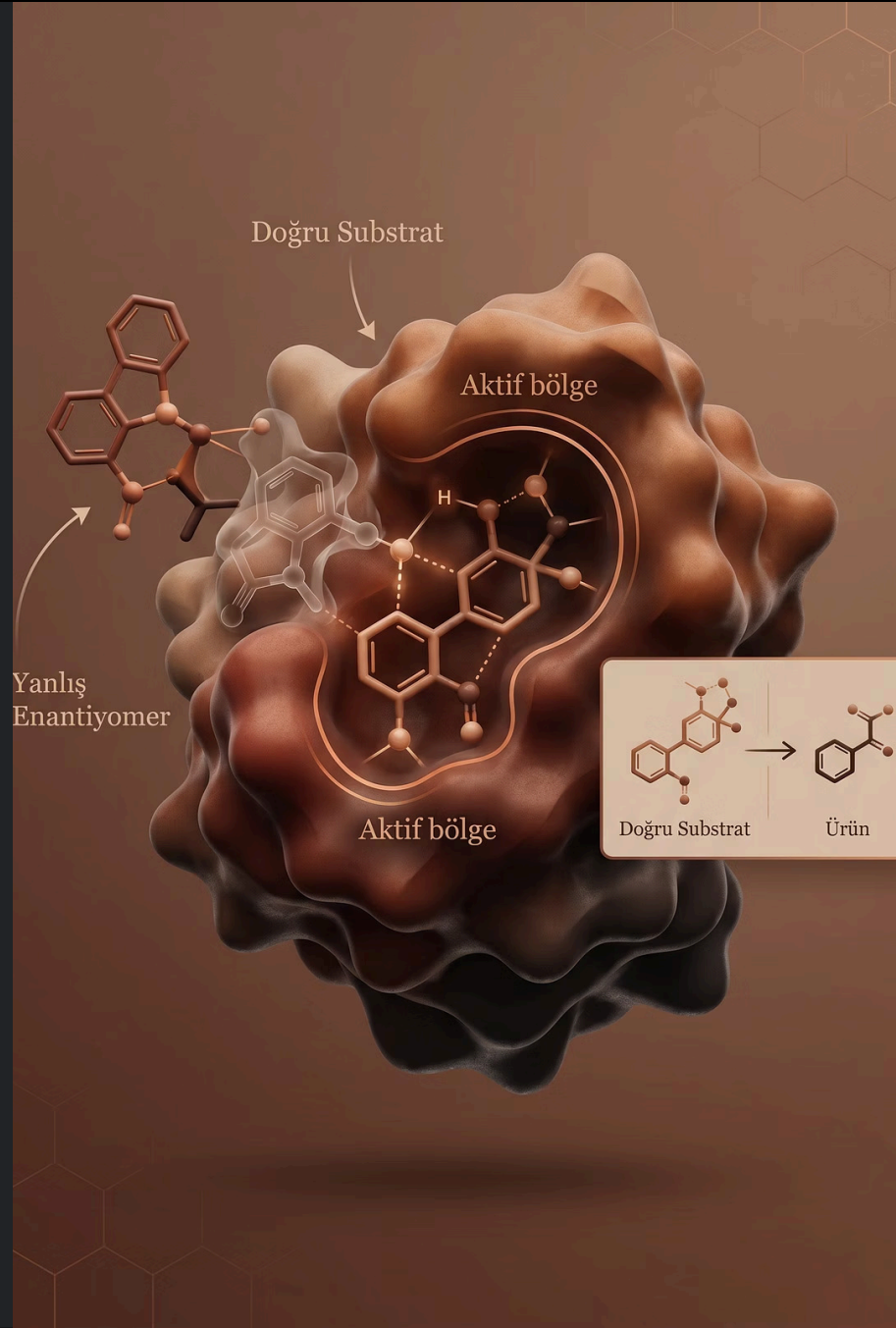
Kimyasal hidrasyon yöntemleri genellikle rasemik karışımlar üretirken enzimatik hidrasyon %99'un üzerinde enantiyoseçicilikle tek bir ürün (genellikle R-izomeri) oluşturur.

Geometrik Kısıtlama

Enzim aktif bölgesinin geometrisi, su molekülünün yalnızca belirli bir açıdan ve konumdan yaklaşmasına izin verecek şekilde düzenlenmiştir.

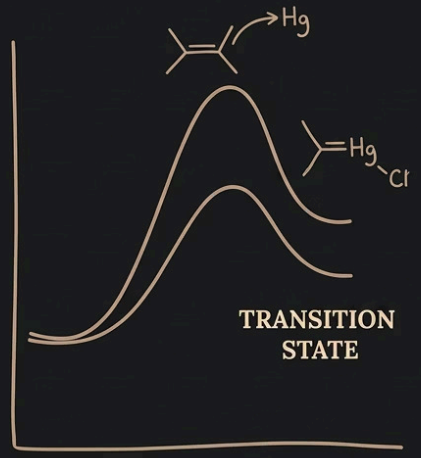
Atom Ekonomisi

Bu yönlendirilmiş süreç yan ürün oluşumunu engeller ve atom ekonomisi açısından üstün bir verimlilik sağlar.



DFT Hesaplamaları: Mekanistik Netlik

Kinetics/Markovnikov Selectivity



MARKOWNIKOW KONTROLÜ. Düşük enerjili geçiş durumu **(Kinetik).** Markovnikov yönelimini belirler.

Thermodynamics/ Product Stability & Relativistic Effects

RÖLATİVİSTİK ETKİLER. Cıva 6s orbital büzülmesi & 5d orbital genleşmesi. Mercurium köprüsünü kararlı kılar.

ÜRÜN KARARLILIĞI. Termodinamik tercih. Relativistik etkilerle kararlı köprü iyonları.

Kinetik ve Termodinamik Kontrol

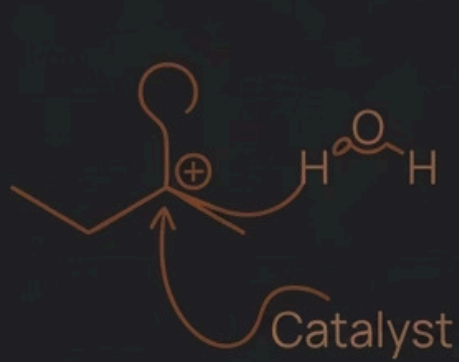
Hesaplamalı çalışmalar Markovnikov seçiciliğinin yalnızca ürün kararlılığıyla (termodinamik) değil, geçiş hali enerjileri ve elektrostatik potansiyel yüzeyleriyle de (kinetik kontrol) ilişkili olduğunu göstermiştir.

Rölativistik Etkiler

Cıvanın rölativistik etkileri — 6s orbitalindeki büzülme ve 5d orbitallerindeki genişleme — merküryum köprüsünün neden kararlı kaldığını ve düzenlenmelere neden izin vermediğini enerji bariyerleri üzerinden açıklamaktadır.

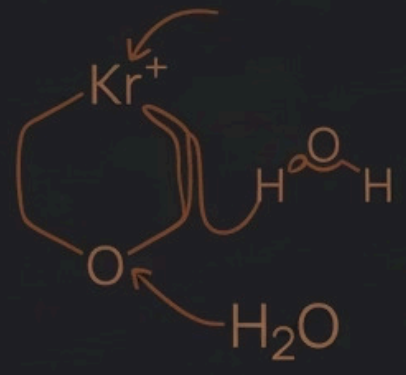
Dört Yöntemin Karşılaştırması

1. ASİT KATALİZLİ HİDRASYON



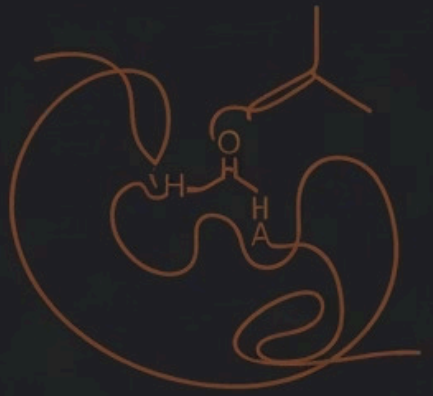
- Karbokatyon Mekanizması
- Markovnikov Seçiciliği
- Çevrilme Yaygın
- Rasemik Ürün
- Asidik Atık

2. OKSİCİVA-İNDİRGEME



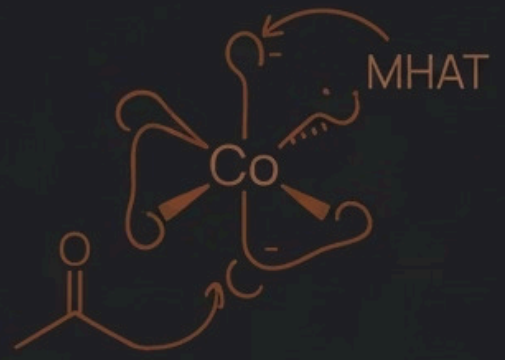
- Siklik Merkuriyum İyonu
- Yüksek Seçicilik
- Çevrilme Yok
- Anti-Katılma
- Yüksek Cıva Toksisitesi

3. ENZİMATİK OhyA REAKSİYONU



- Bronsted Asit-Baz Katalizi
- >%99 ee Enantiyoseçicilik
- Çevrilme Yok
- Yeşil Kimya

4. MUKAİYAMA Co-KATALİZİ



- MHAT Radikal Mekanizması
- Markovnikov Seçiciliği
- Çevrilme Yok
- Düşük Toksisite

Enerjetik Hiyerarşi ve Tasarım İşareti

Karbokatyon kararlılık sırası (3° > 2° > 1°), moleküler dünyada evrensel bir tercih mekanizması olarak işlemektedir.

Hiperkonjugasyon

Komşu C–H bağlarının elektron yoğunluğunu boş p-orbitaline kaydırarak sistemi stabilize etmesi, atomların birbirini destekleyecek şekilde tertip edildiğini ortaya koyar.

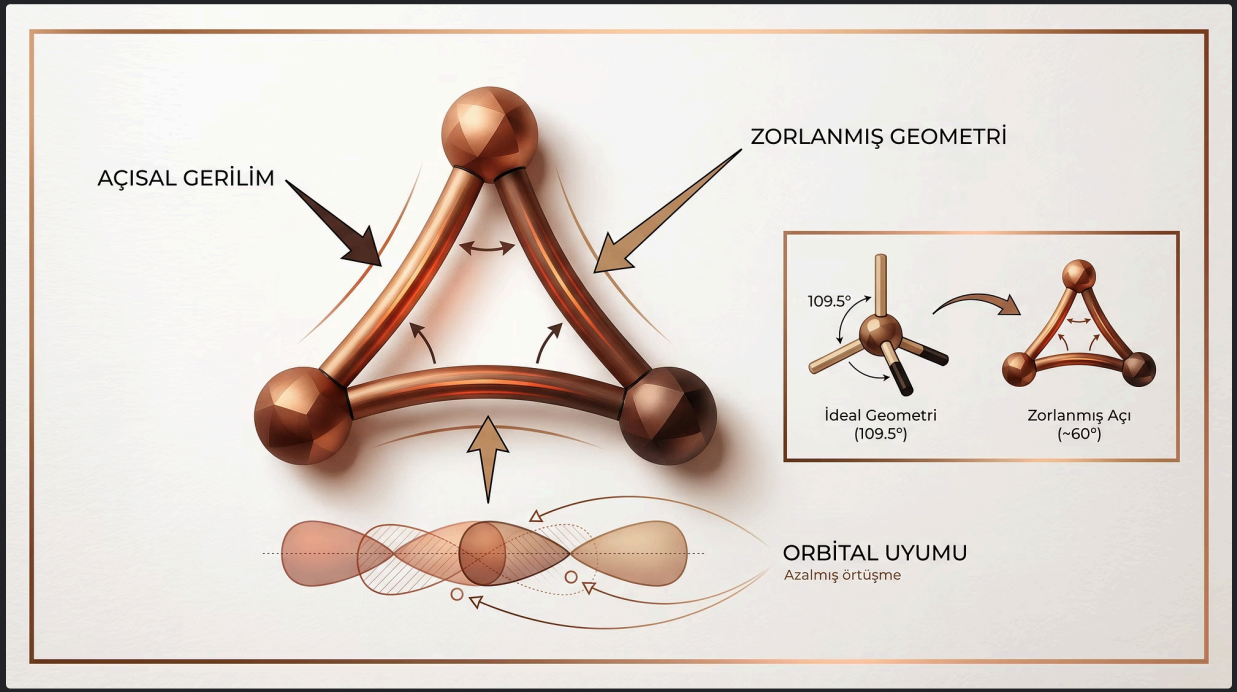
Düzenin Zorunluluğu

Bu enerjetik hiyerarşi olmasaydı reaksiyonlar kaotik ürün karışımları verirdi; kompleks moleküllerin sentezi gerçekleşemezdi.

Kodlanmış Tercih

Maddeye kodlanmış bu düzen, atomların kendi başlarına taşımadığı bir tercihin kendilerine yüklendiğini gösterir.

Merküryum Köprüsü: Geometrik Zorunluluk



Orbital Uyumu

Cıvanın d-orbitallerinin enerjisi ile alkenin π-orbitallerinin enerjisi ve simetrisi birbirine uyumlu kılınmıştır; bu uyum olmadan üç üyeli halka oluşamazdı.

Uzaysal Sınırlar

Su molekülünün halkaya yalnızca arka taraftan (anti) yaklaşabilmesi, uzay içinde maddenin uymak zorunda olduğu geometrik sınırları gösterir.

Zorunlu Çıktı

Sonuç rastgele değildir; başlangıçtaki geometrik düzenin zorunlu bir çıktısıdır.

Failin Maddeye Verilmesi Sorunu

Bilimsel literatürde sıkça karşılaşılan bir anlatım hatası, süreci yanlış konumlandırır:

> *"Karbokatyon düzenlenmeyi tercih eder"* → Karbokatyonun ne kararlılıktan haberi vardır ne de gelecekte oluşacak üründen.

> *"Molekül en düşük enerjili yolu seçer"* → Molekül sevk edilir; atomlara kodlanmış termodinamik yasalar işler.

Bir nehir yatağını seçerek akmaz; yerçekimi yasasına tabi olarak en düşük potansiyele akar — elektron hareketi de Coulomb ve kuantum mekaniksel yasalara tabi olarak gerçekleştirilir.

Kanun ve Fail Ayrımı

> "Markovnikov Kuralı bu ürünü oluşturdu" ifadesi temel bir yanılgıyı barındırır.

Kuralın Gerçek Niteliği

Markovnikov kuralı, doğada işleyen bir düzeni gözlemleyip formüle etmenin adıdır; reaksiyonu gerçekleştiren bir güç değildir.

Tarif ile Olduran

Kural yalnızca *olanı* tarif eder; *olduran* değildir.

Gerçek Fail

Reaksiyonu işleten; o atomları ve aralarındaki etkileşim yasalarını her an devrede tutan bir İrade'nin eseridir.

Hammadde ile Sanatın Farkı

Atomların Sınırlılığı

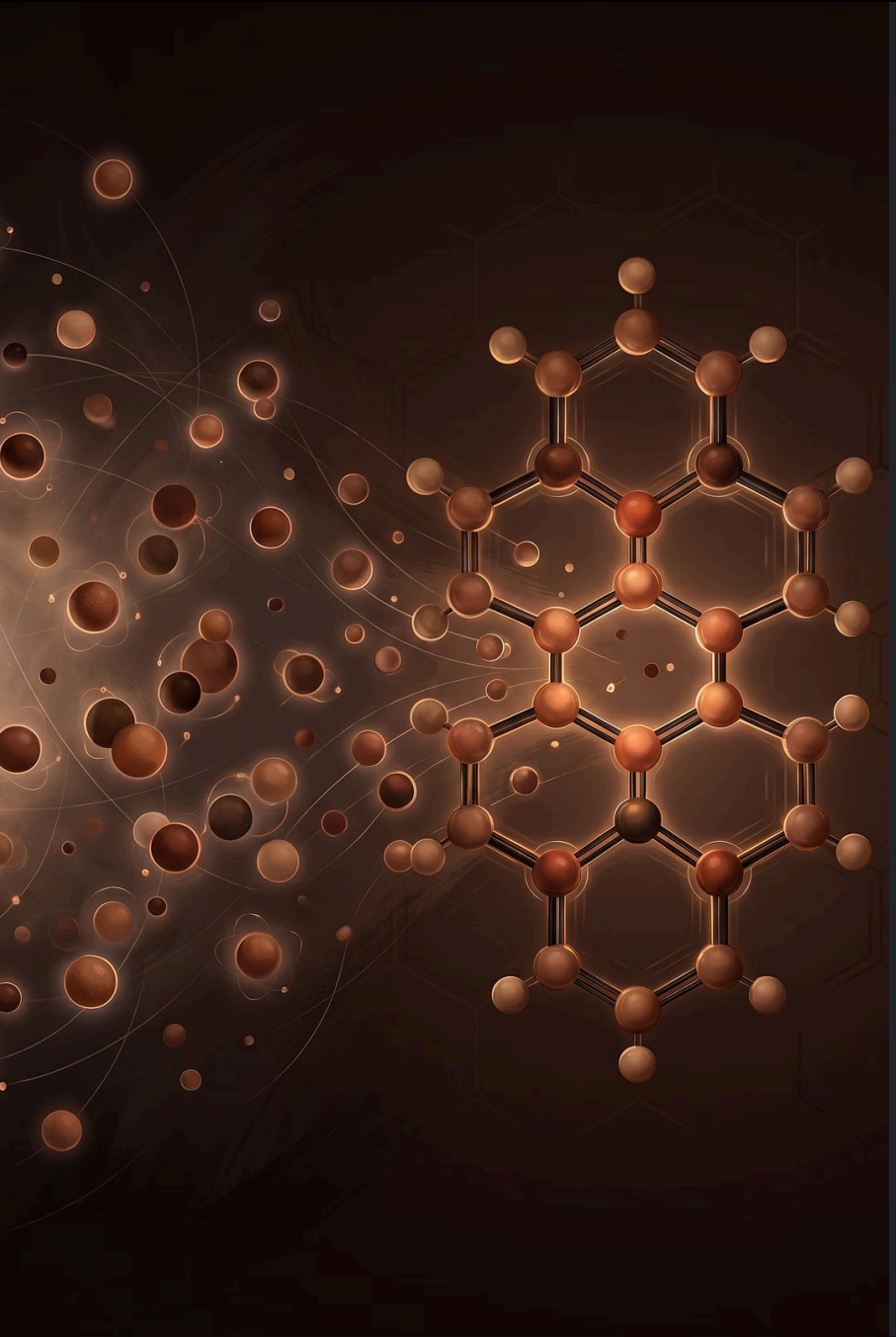
Karbon, hidrojen ve oksijen atomlarının atomik hallerinde alkolün "çözücü olma", "antiseptik olma" veya "ilaç olma" özellikleri bulunmaz.

Cıvanın Kalıp Rolü

Oksiciva-indirgeme sürecinde cıva, reaksiyon boyunca bir kalıp gibi kullanılır; atomları belirli bir geometride tutar, suyun doğru yerden bağlanmasını sağlar ve indirgeme basamağında yapıdan ayrılır.

Arındırmanın Zorunluluğu

Toksik bir hammadde olan cıva, doğru bir ilim ve prosedürle farmasötik ara maddelerin sentezinde araç konumuna getirilir; demercuration basamağındaki uzaklaştırma ise saflaştırma ve arındırmanın zorunluluğunu gösterir.



Sentez: Düzenin Kaynağı

Bu derste incelenen her mekanizma, ortak bir gerçeği işaret etmektedir:

Asit Katalizli Hidrasyon

Proton ve elektron hareketleri termodinamik kararlılık yasalarına tam itaatle gerçekleştirilir.

Oksiciva Yöntemi

Cıva atomu geçici bir inşaat iskelesi gibi molekülün mimarisini hatasız biçimde şekillendirir; sonra uzaklaştırılır.

Oleat Hidrataz

%99'un üzerinde enantiyoseçicilikle, milimetrenin milyonda biri hassasiyetle su eklemesini gerçekleştirir.

Hammaddelerinde bulunmayan özellikler, belirli bir tertip sonucunda eserde ortaya çıkar. Bu bilginin atomların çekirdeğinde yazılı olmadığı; maddeye dışarıdan/üstten yüklendiği, bilimsel verinin bizzat gösterdiği bir sonuçtur.